

10/526377

DTOS Rec'd PCT/PTO 0 3 MAR 2005

**Notification Concerning
Submission or Transmittal of
Priority Document (Form
PCT/IB/304)**

日 本 国 特 許 庁
JAPAN PATENT OFFICE

02.09.03

別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されている事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed with this Office.

出 願 年 月 日 2 0 0 2 年 9 月 3 日
Date of Application:

出 願 番 号 特 願 2 0 0 2 - 2 5 8 0 1 9
Application Number:
[ST. 10/C] : [J P 2 0 0 2 - 2 5 8 0 1 9]

REC'D 17 OCT 2003

WIPO PCT

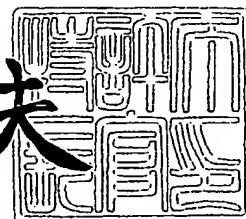
出 願 人 山之内製薬株式会社
Applicant(s):

PRIORITY DOCUMENT
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN
COMPLIANCE WITH
RULE 17.1(a) OR (b)

2 0 0 3 年 1 0 月 2 日

特許庁長官
Commissioner,
Japan Patent Office

今 井 康 夫



【書類名】 特許願

【整理番号】 0000003123

【あて先】 特許庁長官 殿

【国際特許分類】 A61K 31/18
C07C143/80

【発明者】

【住所又は居所】 東京都板橋区蓮根 3 - 1 7 - 1 山之内製薬株式会社内

【氏名】 古舘 直典

【発明者】

【住所又は居所】 東京都板橋区蓮根 3 - 1 7 - 1 山之内製薬株式会社内

【氏名】 下山 満

【特許出願人】

【識別番号】 000006677

【氏名又は名称】 山之内製薬株式会社

【代理人】

【識別番号】 100089200

【弁理士】

【氏名又は名称】 長井 省三

【電話番号】 03-5916-5530

【選任した代理人】

【識別番号】 100098501

【弁理士】

【氏名又は名称】 森田 拓

【電話番号】 03-5916-5528

【手数料の表示】

【予納台帳番号】 005348

【納付金額】 21,000円

【提出物件の目録】

【物件名】 明細書 1

【物件名】	要約書 1
【プルーフの要否】	要

【書類名】 明細書

【発明の名称】 下腹部及び／又は会陰部の疼痛改善剤

【特許請求の範囲】

【請求項1】 タムスロシン又はその製薬学的に許容される塩を有効成分として含有する排尿障害による慢性骨盤腔痛症候群の改善剤。

【請求項2】 タムスロシン又はその製薬学的に許容される塩を有効成分として含有する排尿状態低下による下腹部・会陰部又は背下部の疼痛改善剤。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【産業上の利用分野】

本発明は、医薬、とりわけ排尿障害による慢性骨盤腔痛症候群の改善剤に係るものである。

【0002】

【従来技術】

前立腺肥大症、下部尿路症等の閉塞性の排尿障害の患者には、尿道の搔痒感不快感、灼熱感等が現れることが知られている。一方、これら尿道関連の症状と異なり、下腹部・会陰部に不快感や痛みを生ずることがある。これは排尿状態の低下による膀胱の臓器負荷が、他臓器に刺激として伝わり、下腹部・会陰部、或いは背下部周辺に痛みとして現れると考えられている。最近では、このような排尿状態低下による下腹部・会陰部痛等に対し、慢性骨盤腔痛症候群という診断名が用いられている（Urology, 60(1), 74-77, 2002）。

【0003】

【発明が解決しようとする課題】

かかる排尿障害による慢性骨盤腔痛症候群を改善・緩和する薬剤の報告はまだまだなく、薬剤の開発が待望されている。

【0004】

【課題を解決する為の手段】

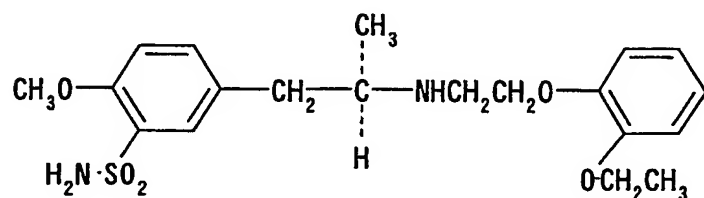
このような状況下、本発明者はタムスロシンまたはその塩が排尿障害による慢性骨盤腔痛症候群の改善に有効であることを見い出した。

即ち、本発明は、タムスロシンまたはその製薬学的に許容される塩を有効成分として含有する排尿障害による慢性骨盤腔痛症候群の改善剤に関する。また、換言すれば、本発明は、タムスロシンまたはその製薬学的に許容される塩を有効成分として含有する排尿状態低下による下腹部・会陰部痛の改善剤に関する。

タムスロシンの化学名は (R) (−) − 5 − [2 − [[2 − (o − エトキシフェノキシ) エチル] アミノ] プロピル] − 2 − メトキシベンゼンスルホンアミドであり、以下の構造式で表される。その製薬学的に許容される塩と共に、特開昭 56 − 110665 号において最初に開示された。

【0005】

【化1】



【0006】

タムスロシン又はその塩はアドレナリン α_{1A} 受容体遮断作用を有することが知られており、とりわけその塩酸塩（塩酸タムスロシン）は尿道及び前立腺部の α_1 受容体遮断作用を有し、尿道内圧曲線の前立腺部圧を低下させて前立腺肥大症に伴う排尿障害を改善する薬剤として汎用されている。また、神経因性膀胱に伴う排出障害や下部尿路症（下部尿路の機能的閉塞に伴う排尿障害であって、下部尿路に明らかな器質的障害或いは神経学的異常を伴わない排尿障害）に対する有効性も確認されている（WO00/00187, WO01/10436）。

しかし、かかる排尿障害によって生ずる下腹部・会陰部痛又は背下部痛に対する有効性を確認した報告はなかったところ、本発明者は塩酸タムスロシンが慢性骨盤腔痛症候群（排尿状態低下による下腹部・会陰部又は背下部の疼痛）の改善に有効であることを臨床において初めて確認したものである。

【0007】

【発明の実施の形態】

以下、本発明を更に詳細に説明する。

本発明において、排尿障害による慢性骨盤腔痛症候群とは、排尿障害に起因する排尿状態の低下により下腹部・会陰部、或いは背下部周辺に痛み、不快感、灼熱感、掻痒感、疼痛、熱感、鈍痛、刺激感、違和感、異常感、圧迫感、仙痛感、不安定感、失調感、痙攣感、博動感、痺れ感又は倦怠感として知覚される状態である（Urology, 60(1), 74-77, 2002）。排尿障害には、前立腺肥大症等の尿道の器質的閉塞に伴うもの、神経因性膀胱等の排尿支配神経の異常に伴うもの、及び下部尿路症が含まれる。

排尿障害による慢性骨盤腔痛症候群の改善剤とは、上述の諸症状を改善、緩和する薬剤である。

【0008】

タムスロシン及びその製薬学的に許容される塩は特開昭56-110665号及び特開昭62-114952号に記載された製法により、或いはそれに準じて容易に入手可能である。

タムスロシンは広範囲の無機及び有機の酸あるいは塩基との製薬学的に許容しうる酸及び塩基付加塩を形成しうる。このような塩も、本発明の有効成分の一部をなす。例えば、塩酸、硫酸、リン酸等の無機酸との塩、フマル酸、リンゴ酸、クエン酸、コハク酸等の有機酸との塩、ナトリウム、カリウム等のアルカリ金属との塩、カルシウム、マグネシウム等のアルカリ土類金属との塩等が挙げられる。本発明において最も好ましくは、塩酸塩である。

【0009】

本発明の薬剤は、経口または非経口投与に適した有機又は無機の担体、賦形剤、その他の添加剤を用いて、常法に従って、経口固形製剤、経口液状製剤または注射剤として調製することができる。好ましいのは患者が自ら容易に服用でき且つ保存、持ち運びに便利な経口固形製剤であり、具体的には錠剤、散剤、顆粒剤、細粒剤、カプセル剤、丸剤等である。

【0010】

このような固形製剤においては、活性物質が、少なくとも一つの不活性な希釈剤、例えば乳糖、マンニトール、ブドウ糖、微結晶セルロース、デンプン、ポリビニルピロリドン、メタケイ酸アルミン酸マグネシウムと混合される。組成物は

常法に従って、不活性な希釈剤以外の添加剤、例えばヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロースのような結合剤、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウム、ポリエチレングリコール、スターチ、タルクのような滑沢剤、繊維素グリコール酸カルシウムのような崩壊剤、ラクトースのような安定化剤、グルタミン酸又はアスパラギン酸のような溶解補助剤、ツイン 80、トリアセチンのような可塑剤、酸化チタン、三二酸化鉄のような着色剤を含有していてもよい。錠剤又は丸剤は必要によりショ糖、ゼラチン、寒天、ペクチン、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレートなどの糖衣又は胃溶性若しくは腸溶性物質のフィルムで被膜してもよい。

【0011】

本発明において最も好ましいのは持続放出型の徐放化製剤である。徐放化製剤は公知方法によって錠剤、顆粒剤、細粒剤、カプセル剤とすることができる。徐放化製剤はたとえば油脂類、ポリグリセリンの脂肪酸エステル、ヒドロキシプロピルセルロースなどを常法にしたがって錠剤、顆粒剤、細粒剤、カプセル剤をコーティングすることによって得られる。

【0012】

特に、特開昭 62-9 号に開示された徐放化製剤が好ましい。即ち、個々の単位製剤が、活性化合物と単位中に重量比率で 50% 以上の単位形成物質の混合物に溶出抑制剤を加え造粒して得られる粒状物を、カプセルに充填してカプセル剤とするか或いは通常の方法で錠剤としたものである。単位形成物質としては結晶セルロースが好適である。溶出抑制剤としては、水不溶性高分子物質例えばアクリル酸系重合体、共重合体又はセルロース誘導体を用いられ、これらは水性懸濁液、水性乳化剤、水含有有機溶媒溶液の形で用いるのが好適である。例えば、市販品としてオイドラギット L30D-55（メタアクリル酸コポリマー LD）、オイドラギット E30D（アクリル酸エチル・メタクリル酸メチルコポリマーエマルジョン）、アクアコート ECD-30（エチルセルロース水性懸濁液）等があり、これらは溶出抑制剤としてそのまま或いは必要に応じて水で希釈して使用できる。

【0013】

また、特に、消化管上部のみならず消化管下部でも良好な薬物の放出を果たすことにより、経口摂取後12～24時間程度の長時間、一定の薬物の放出を持続できる経口持続吸収型徐放製剤も好ましい。

例えば、WO94/06414に開示された経口持続吸収型徐放製剤は、消化管上部に滞留中に、製剤内部まで水分を吸収し、ほぼ完全にゲル化した状態で消化管下部へ移行させることにより、水分の少ない結腸においても薬物を放出できる。具体的には、(1)薬物と、(2)製剤全体に対し5乃至80重量%以上の、1gを溶解する水の量が5ml以下の溶解性を示す製剤内部に水を浸入させるための添加剤、及び(3)1錠あたり70mg以上で、製剤全体に対し10乃至95重量%の、平均分子量が200万以上または1%水溶液25℃の粘度が1000cps以上のハイドロゲルを形成する高分子物質とを配合してなるゲル化率70%以上100%未満のハイドロゲル徐放性錠剤である。製剤内部に水を浸入させるための添加剤としては、ポリエチレングリコール、ポリビニルピロリドン、D-ソルビトール、キシリトール、白糖、無水マルトース、D-フルクトース、デキストラン、ブドウ糖、ポリオキシエチレンポリオキシプロピレングリコール、塩化ナトリウム、塩化マグネシウム、クエン酸、酒石酸、グリシン、 β -アラニン、塩酸リジン、メグルミン等が用いられ、ハイドロゲルを形成する高分子物質としては、ポリエチレンオキサイド、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウム、ヒドロキシエチルセルロース、カルボキシビニルポリマー等が用いられる。更に、ハイドロゲルを形成する高分子物質としてポリエチレンオキサイドを用いる場合には、WO01/10466に開示されたように、黄色三二酸化鉄及び／又は赤色三二酸化鉄の添加によって光安定化を達成することができる。

【0014】

タムスロシン又はその製薬学的に許容される塩の投与量は、投与ルート、疾患の症状、投与対象の年齢を考慮して個々の場合に応じて適宜決定される。塩酸タムスロシンでは、通常経口投与の場合成人1人当たり有効成分約0.1乃至0.8mg/日、最も好ましくは0.2乃至0.4mg/日であり、これを1日1回

食後に経口投与される。

尚、本発明の薬剤は単独での投与において充分有効であるが、コリン作動薬、抗コリン薬、その他の中枢神経系薬と同時にまたは時間を置いて併用することができる。

【0015】

【発明の実施の形態】

【実施例】

以下に実施例及び試験例に基づいて本発明をより詳細に説明するが、本発明はこれらの実施例等に限定されるものではない。

実施例 1

塩酸タムスロシン 5 g と結晶セルロース 470 g とを充分混合し、これにオイドラギット L30D-55 83.3 g (固形成分として 25 g) に水を加えて 500 g としたものを加え、高速攪拌造粒機で造粒した。得られた粒子は球状であり、粒径は 0.1～1.5 mm であり、大部分は 0.2～1.0 mm であった。

得られた粒子に、タルク及びステアリン酸マグネシウムを混合し、カプセルに充填してカプセル剤を得た (1 カプセル中塩酸タムスロシン 0.2 mg 含有)。

【0016】

実施例 2～6

実施例 1 と同様にして表 1 の処方により製造した粒子をカプセル剤にした。

【表 1】

実施例 番号	塩酸タムスロシン (g)	結晶セルロース (g)	オイドラギット L30D-55 (g) (固形成分)
2	5	445	166.6 (50)
3	5	395	333.3 (100)
4	5	482.5	41.7 (12.5)
5	2.5	472.5	83.3 (25)
6	1.25	473.75	83.3 (25)

【0017】

実施例 7

塩酸タムスロシン 5 g、結晶セルロース 420 g 及びステアリン酸マグネ

シウム 50 g を充分混合し、これにオイドラギット L30D-55 83.3 g (固形分として 25 g) に水を加えて 500 g としたものを加えて、練合後遠心流動造粒機により造粒した。得られた粒子は球状であり、粒径は 0.1 ~ 1.5 mm であり、大部分は 0.2 ~ 1.0 mm であった。

得られた粒子にタルク及びステアリン酸マグネシウムを混合し、カプセルに充填してカプセル剤を得た。(1 カプセル中塩酸タムスロシン 0.2 mg 含有)。

【0018】

実施例 8 ~ 10

実施例 7 と同様にして表 2 の処方により製造した粒子をカプセル剤に製造した。

【表 2】

実施例 番号	塩酸 タムスロシン (g)	結晶 セルロース (g)	ステアリン酸 マグネシウム (g)	オイドラギット L30D-55 (g) (固形分)
8	5	460	10	83.3 (25)
9	5	445	25	83.3 (25)
10	2.5	462.5	10	83.3 (25)

【0019】

実施例 11

硬化ヒマシ油 80 g を溶融し、これに塩酸タムスロシン 10 g と低置換度ヒドロキシピロピルセルロース 30 g とを分散させ、これをスプレーコンジューリングにより粉粒化する。得られた粉粒物 60 g と結晶セルロース 440 g とを充分混合し、これに水 500 g を加え、遠心流動造粒機で造粒した。

得られた粒子に、タルク及びステアリン酸マグネシウムを混合してカプセルに充填してカプセル剤を得た。

【0020】

試験例 1 下部尿路症患者に対する臨床試験 (12 週試験)

下部尿路症患者を対象にして、以下の条件で臨床試験を行った。

対象：下部尿路に明らかな器質的あるいは神経学的異常を伴わない排尿障害と診断された患者 18 名

治験薬剤と投与方法：4週迄は塩酸タムスロシン0.2mgを含有するカプセル剤を1日1回1カプセルを朝食後に経口投与した。4週時に下記の表4を参考にして4週以降の用量を設定し、その用量を1日1回、朝食後に経口投与した。

【表3】

＜4週以降の用量の目安＞

副作用	4週時の自覚症状トータルスコア変化率	4週以降の用量
あり	不問	0.2mg/日
なし	自覚症状トータルスコア変化率 $\leq -25.0\%$	
	自覚症状トータルスコア変化率 $\geq -24.9\%$	0.4mg/日

試験期間：12週間

【0021】

観察項目：

(1) 自覚症状トータルスコア

以下の事項について患者に問診を行い、トータルスコアを得た。

①残尿感

「排尿後に尿がまだ残っている感じがありますか？」

0：残尿感はない、1：残尿感はあまりない、2：ときどき残尿感がある、3：2回に1回ぐらい残尿感がある、4：しばしば残尿感がある、5：いつも残尿感がある

②2時間以内の排尿

「排尿後2時間以内にもう一度行かねばならないことがありますか？」

0：ない、1：あまりない、2：ときどきある、3：2回に1回ぐらいある、4：しばしばある、5：いつもある

③尿線の途絶

「排尿途中に尿が途切れることがありますか？」

0：途切れることはない、1：途切れることはあまりない、2：ときどき途切れることがある、3：2回に1回ぐらいは途切れる、4：しばしば途切れる、5：いつも途切れる

④尿意切迫感

「排尿をがまんするのがつらいことがありますか？」

0 : ない、1 : あまりない、2 : ときどきある、3 : 2 回に 1 回ぐらいある、4 : しばしばある、5 : いつもある

⑤尿線の勢い

「尿の勢いが弱いことがありますか？」

0 : 残尿感はない、1 : 残尿感はいらない、2 : ときどき残尿感がある、3 : 2 回に 1 回ぐらい残尿感がある、4 : しばしば残尿感がある、5 : いつも残尿感がある

⑥排尿時のいきみ

「排尿時にいきむ必要がありますか？」

0 : いきみはない、1 : いきむことはあまりない、2 : ときどき息むことがある、3 : 2 回に 1 回ぐらいはいきみが必要である、4 : しばしばいきみが必要である、5 : いつもいきみが必要である

⑦夜間排尿回数

「夜、床に就いてから朝起きるまでの間に何回排尿に起きましたか？」

0 : 0 回、1 : 1 回、2 : 2 回、3 : 3 回、4 : 4 回、5 : 5 回以上

【0 0 2 2】

(2) 痛み

投与前、投与 4 週後及び 12 週後に以下の痛みスコアを評価した。

① 下腹部・会陰部痛

「下腹部・会陰部の痛みはどの程度ですか？」

0 : 痛みはない、1 : 少々痛い、2 : 痛い、3 : かなり痛い、4 : 非常に痛い

② 背下部痛

「腰の上部の痛みはどの程度ですか？」

0 : 痛みはない、1 : 少々痛い、2 : 痛い、3 : かなり痛い、4 : 非常に痛い

【0 0 2 3】

18 名の患者の内、投与前に下腹部・会陰部の痛み症状を訴えたのは 7 名の患者であり、いずれもスコア 1 (少々痛い) であった。投与 4 週後及び 12 週後の評価では、6 名がスコア 0 (痛みはない) に改善され、残り 1 名のみがスコア 1 (少々痛い) のままであった。

また、投与前に背下部の痛み症状を訴えたのは1名の患者であり、スコア1（少々痛い）であったが、投与4週後及び12週後の評価では、スコア0（痛みはない）に改善された。

【0024】

以上の結果から、塩酸タムスロシンは排尿障害の患者の下腹部・会陰部痛或いは背下部痛の改善に有効であることが確認された。

【0025】

【発明の効果】

本発明によれば、臨床において有効な排尿障害による慢性骨盤腔痛症候群の改善剤を提供できる。

【書類名】 要約書

【要約】

【課題】 排尿障害によるの慢性骨盤腔痛症候群の改善剤の提供

【解決手段】 タムスロシン又はその製薬学的に許容される塩を有効成分として含有する排尿障害によるの慢性骨盤腔痛症候群の改善剤

認定・付加情報

特許出願の番号	特願 2002-258019
受付番号	50201315980
書類名	特許願
担当官	第五担当上席 0094
作成日	平成14年 9月 4日

<認定情報・付加情報>

【提出日】 平成14年 9月 3日

次頁無

特願 2002-258019

出願人履歴情報

識別番号

[000006677]

1. 変更年月日

1990年 8月10日

[変更理由]

新規登録

住 所

東京都中央区日本橋本町2丁目3番11号

氏 名

山之内製薬株式会社